

PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VI
EN MATERIA DE PAT

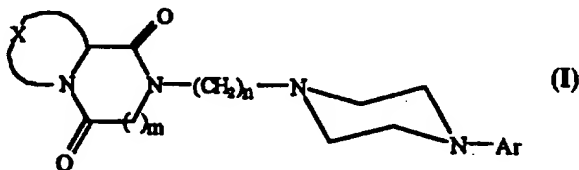
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA P.
 Oficina Internac



WO 9606846A1

file
copy

<p>(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁶ : C07D 487/04, 471/04, A61K 31/495 // (C07D 487/04, 235:00, 209:00) (C07D 487/04, 241:00, 209:00) (C07D 471/04, 235:00, 221:00) (C07D 471/04, 241:00, 221:00)</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Número de publicación internacional: WO 96/06846 (43) Fecha de publicación internacional: 7 de Marzo de 1996 (07.03.96)</p>
<p>(21) Solicitud internacional: PCT/ES95/00094 (22) Fecha de la presentación internacional: 28 de Julio de 1995 (28.07.95) (30) Datos relativos a la prioridad: P 9401895 1 de Septiembre de 1994 ES (01.09.94) P 9501534 28 de Julio de 1995 (28.07.95) ES (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID [ES/ES]; Rectorado, Avenida de Seneca, 2, E-28040 Madrid (ES). (72) Inventores; e (75) Inventores/solicitantes (sólo US): LOPEZ RODRIGUEZ, Maria Luz [ES/ES]; Departamento de Química Orgánica I, Facultad Ciencias Químicas, E-28040 Madrid (ES). ROSADO SAMTIER, Maria Luisa [ES/ES]; Departamento de Química Orgánica I, Facultad Ciencias Químicas, E-28040 Madrid (ES). BENAHMU SALAMA, Bellinda [ES/ES]; Departamento de Química Orgánica I, Facultad Ciencias Químicas, E-28040 Madrid (ES). FERNANDEZ</p>		<p>VELANDO, Esther [ES/ES]; Departamento de Química Orgánica I, Facultad Ciencias Químicas, E-28040 Madrid (ES). MORCILLO ORTEGA, Maria Jose [ES/ES]; Departamento de Química Orgánica I, Facultad Ciencias Químicas, E-28040 Madrid (ES). (81) Estados designados: AU, CA, JP, US, Patente europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publicada Con informe de búsqueda internacional.</p>
<p>(54) Title: NEW ARYLPIPERAZINE DERIVATIVES (54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE ARILPIPERAZINAS (57) Abstract The present invention relates to new compounds having general formula (I), wherein X is $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_4-$; m equals 0 or 1, n equals 1, 2, 3 or 4; Ar is 1-naphthyl, 7-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane-5-yl, 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6-yl, phenyl or phenyl substituted by alkyl, halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, alkoxy, amino, alkylcarbonyl, alkylsulfonamido or alkoxycarbonylo. The invention also relates to various alternative methods for the preparation of said compounds which present an affinity for the serotonergic receptor 5-HT_{1A}, which indicates their utility from the therapeutical point of view in the treatment of the CNS disorders such as anxiety and depression. (57) Resumen La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula general (I), donde X es $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_4-$; m es igual a 0 ó 1; n es igual a 1, 2, 3 ó 4; Ar es 1-naftilo, 7-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-ilo, fenilo o fenilo sustituido por alquilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alcoxi, amino, alquilcarbamoilo, alquilsulfonamido o alcocixarbonilo. Se describen los diferentes métodos alternativos de preparación de dichos compuestos, los cuales presentan afinidad por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, lo que indica su utilidad desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de trastornos en el SNC, tales como la ansiedad y depresión.</p>		



UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AT	Austria	GB	Reino Unido	MR	Mauritania
AU	Australia	GE	Georgia	MW	Malawi
BB	Barbados	GN	Guinea	NE	Níger
BE	Bélgica	GR	Grecia	NL	Países Bajos
BF	Burkina Faso	HU	Hungría	NO	Noruega
BG	Bulgaria	IE	Irlanda	NZ	Nueva Zelandia
BJ	Benin	IT	Italia	PL	Polonia
BR	Brasil	JP	Japón	PT	Portugal
BY	Belarús	KE	Kenya	RO	Rumania
CA	Canadá	KG	Kirguistán	RU	Federación Rusa
CF	República Centroafricana	KP	República Popular Democrática de Corea	SD	Sudán
CG	Congo	KR	República de Corea	SE	Suecia
CH	Suiza	KZ	Kazajistán	SI	Eslovenia
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Eslovaquia
CM	Camerún	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburgo	TD	Chad
CS	Checoslovaquia	LV	Letonia	TG	Togo
CZ	República Checa	MC	Mónaco	TJ	Tayikistán
DE	Alemania	MD	República de Moldova	TT	Trinidad y Tabago
DK	Dinamarca	MG	Madagascar	UA	Ucrania
ES	España	ML	Mali	US	Estados Unidos de América
FI	Finlandia	MN	Mongolia	UZ	Uzbekistán
FR	Francia			VN	Viet Nam
GA	Gabón				

NUEVOS DERIVADOS DE ARILPIPERAZINAS

La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula general I, donde X es $-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_4-$; m es igual a 0 ó 1; n es igual a 1, 2, 3 ó 4; Ar es 1-naftilo, 7-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-ilo, fenilo o fenilo sustituido por alquilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alcoxi, amino, alquilcarbamoilo, alquilsulfonamido o alcocarbonilo.

Se describen los diferentes métodos alternativos de preparación de dichos compuestos, los cuales presentan afinidad por el receptor serotoninérgico $5-HT_{1A}$, lo que indica su utilidad desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de trastornos en el SNC, tales como la ansiedad y depresión.

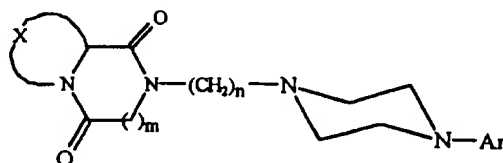
ANTECEDENTES

Existen antecedentes sobre el importante papel que los agonistas del receptor $5-HT_{1A}$ juegan en el control de la ansiedad y de la depresión (M. Hamon, *Trends Pharmacol. Sci.* **1994**, *15*, 36; P. Blier y C. Montigny, *Trends Pharmacol. Sci.* **1994**, *15*, 220). Hasta el momento, el único agonista $5-HT_{1A}$ comercializado es la bupiriona. Sin embargo, este fármaco carece de especificidad sobre dicho receptor, ya que es capaz de unirse a otro tipo de receptores (dopaminérgicos, adrenérgicos α_1 y α_2 , del ácido γ -aminobutírico (GABA)-benzodiazepinas y muscarínicos). Por otra parte, sus propiedades farmacocinéticas no son óptimas y su duración de acción es corta (D. P. Taylor y S. L. Moon, *Neuropeptides* **1991**, *19*, 15; A. D. Levy y L. D. Van der Ker, *Life Sci.* **1992**, *51*, 83; K. V. Kastenhof y M. L. Crismon, *Clin. Pharm.* **1984**, *3*, 600). Por consiguiente, la búsqueda de agentes más selectivos, con mejores propiedades farmacocinéticas y que estén exentos de los efectos colaterales de las benzodiazepinas, constituye un importante objetivo en el tratamiento de la ansiedad y de la depresión.

DESCRIPCION

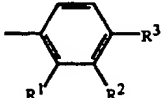
La presente invención se refiere a nuevos derivados de arilpiperazinas, los cuales han mostrado una elevada afinidad por el receptor $5-HT_{1A}$.

Los nuevos derivados de arilpiperazinas se representan mediante la fórmula general I:



I

donde X es $-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_4-$; m es igual a 0 ó 1; n es igual a 1, 2, 3 ó 4

Ar es  , 1-naftilo, 7-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-5-ilo, 2,4-

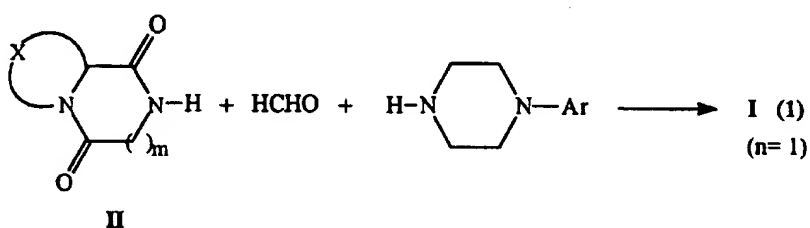
5

dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-ilo; en donde R^1 , R^2 y R^3 es hidrógeno, alquilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alcoxi, amino, alquilcarbamoilo, alquilsulfonamido o alcoxicarbonilo.

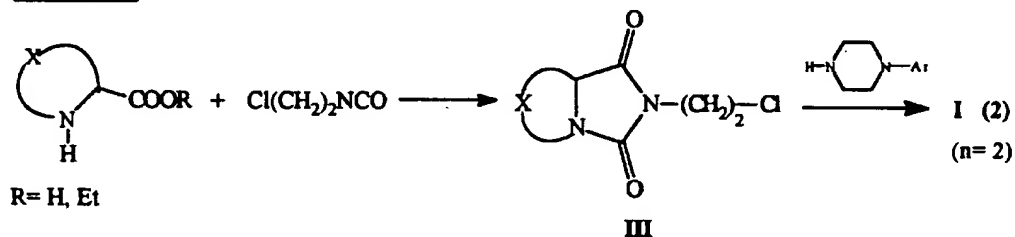
Los compuestos de estructura general I se han obtenido siguiendo las rutas sintéticas representadas en el Esquema.

10

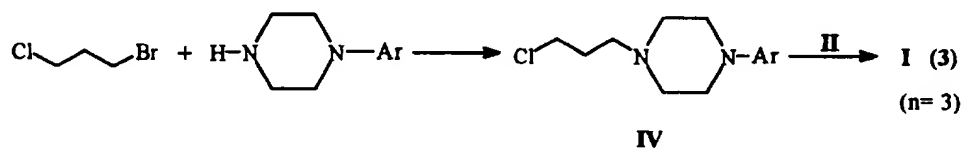
Método A



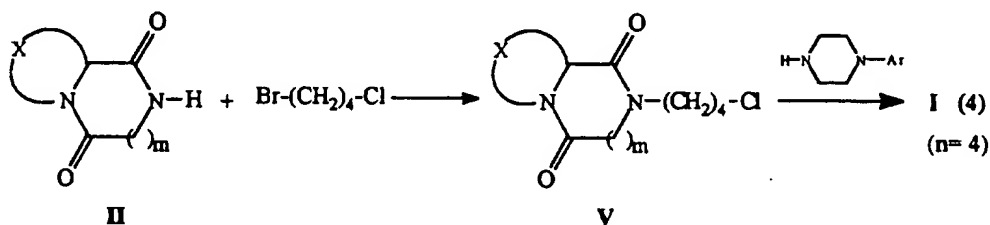
Método B



Método C



Método D



Los productos de fórmula II ($X = -(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ y $m=0$) se han sintetizado por tratamiento de la L-prolina o del ácido D,L-pipecolínico con cianato potásico y posterior calefacción con ácido clorhídrico según los métodos descritos por H. D. Dakin, *J. Biol. Chem.*, **44**, 499 (1920) y M. E. Freed y A. R. Day, *J. Org. Chem.*, **25**, 2108 (1960). Los productos de fórmula II ($X = -(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ y $m=1$) se han preparado de acuerdo con el procedimiento sintético descrito por T. Ueda y col, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 568 (1983).

Las 1-arilpiperazinas no comerciales se han obtenido según los métodos que se describen en la literatura: *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1853 (1954); *J. Med. Chem.*, **32**, 1052 (1989); patente JP61,152,655; *J. Med. Chem.*, **31**, 1934 (1988).

Por reacción de Mannich de II con formaldehído y 1-arilpiperazinas (Método A), se han obtenido los compuestos de estructura general I (1) ($n=1$).

Por tratamiento de la L-prolina o del pipecolínico de etilo con isocianato de 2-cloroetilo se obtienen los productos de partida de fórmula III. La reacción de sustitución de III con 1-arilpiperazinas en proporción molar 1:1, utilizando acetonitrilo como disolvente en presencia de carbonato sódico conduce a los compuestos de estructura general I (2) ($n=2$) (Método B).

Los compuestos de fórmula I (3) ($n=3$) (Método C) se sintetizaron por reacción de II con las 4-(3-cloropropil)-1-arilpiperazinas (IV), las cuales se obtienen a partir de 1-bromo-3-cloropropano y de la 1-arilpiperazina correspondiente de acuerdo con el método descrito por J. Bourdais, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3246 (1968).

Por tratamiento de II con 1-bromo-4-clorobutano en presencia de hidruro sódico en atmósfera de nitrógeno y posterior tratamiento del derivado halogenado V con la 1-arilpiperazina correspondiente se han sintetizado los compuestos de fórmula I (4) ($n=4$) (Método D).

MODO DE REALIZACION DE LA INVENCION

EJEMPLO 1

Método A

2-(4-Fenil-1-piperazinilmetil)-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-a]piridina, **1a**

A una suspensión de 1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-a]piridina (1,5 g) y 1 ml de formaldehído al 35% en 20 ml de etanol, se le adicionan 1,57 g de 1-fenilpiperazina. La suspensión resultante se calienta en baño de agua durante 1 hora. Una vez enfriada la mezcla de reacción se precipita con 30 ml de agua, obteniéndose 3,1 g de **1a** que se aísla en forma de diclorhidrato. P.f. 178-180 °C.

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

2-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinilmetil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-a]piridina.2HCl.H₂O. P.f. 160-162 °C, **1b**

- 2-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinilmetil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.2HCl.3H₂O. P.f. 176-178 °C, **1c**
- 2-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinilmetil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.2HCl. P.f. 165-167 °C, **1d**
- 5 2-[4-(*p*-Fluorofenil)-1-piperazinilmetil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.2HCl.H₂O. P.f. 170-172 °C, **1e**
- 2-[4-(*p*-Nitrofenil)-1-piperazinilmetil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.2HCl.1/2H₂O. P.f. 176-178 °C, **1f**
- 10 2-(4-Fenil-1-piperazinilmetil)-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol.2HCl.3/2H₂O. P.f. 178-180 °C, **1g**
- 2-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinilmetil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol.2HCl. P.f. 168-170 °C, **1h**
- 2-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinilmetil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol.2HCl.1/2H₂O. P.f. 146-148 °C, **1i**
- 15 2-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinilmetil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol.2HCl.H₂O. P.f. 158-159 °C, **1j**
- 2-[4-(*p*-Fluorofenil)-1-piperazinilmetil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol.2HCl.H₂O. P.f. 180-182 °C, **1k**
- 2-[4-(*p*-Nitrofenil)-1-piperazinilmetil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol.HCl.H₂O. P.f. 150-152 °C, **1l**
- 20 2-[4-(1-Naftil)-1-piperazinilmetil]-1,4-dioxoperhidropirrolo[1,2-*a*]pirazina.HCl.3/2H₂O. P.f. 256-259 °C, **1m**

EJEMPLO 2

25 Método B

2-(2-Cloroetil)-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol, **IIIa**

- 30 A una suspensión de 5 g de L-prolina en 50 ml de acetona anhidra, se le agregan 4 ml de isocianato de 2-cloroetilo y se calienta a reflujo durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. El sólido resultante se filtra y se cristaliza en dioxano/cloroformo, obteniéndose 8,1 g del ácido 1-(2-cloroetilcarbamoil)-2-pirrolidinacarboxílico. P.f. 154-156 °C. A 5 g de dicho ácido se le adicionan 30 ml de ácido clorhídrico al 25 % y la solución resultante se calienta a reflujo durante 35 minutos. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se disuelve en acetona
- 35 anhidra y se seca sobre MgSO₄, aislándose 4,3 g de **IIIa**. P.e. 80-82 °C (0,01 mm Hg).

2-(2-Cloroetil)-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina, **IIIb**

A una suspensión de 4 g de pipecolinato de etilo en 25 ml de acetona anhidra, se le agregan gota a gota 2,2 ml de isocianato de 2-cloroetil y se calienta ligeramente durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose 6,3 g de 2-(2-cloroetilcarbamoil)pipecolinato de etilo. P.e. 150-152 °C (0,7 mm Hg). A 6 g de dicho ester se le

5 adiciona una solución de hidróxido potásico en etanol al 10 % hasta pH básico. La solución resultante se calienta a reflujo en 25 ml de etanol durante 45 minutos. El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un aceite que se disuelve en éter etílico y se seca sobre MgSO₄, aislándose 5,2 g de **IIIb**. P.e. 125 °C (0,4 mm Hg).

10 2-[2-(4-Fenil-1-piperazinil)etil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina, **2a**

A una suspensión de 3,25 g de **IIIb** y 2,93 g de carbonato sódico en 50 ml de acetonitrilo, se le adicionan 2,27 g de 1-fenilpiperazina. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante 5 días. La mezcla de reacción se filtra en caliente y se elimina el disolvente a presión reducida,

15 obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-etanol 9:1), aislándose 2,52 g de un aceite que se transforma en el diclorhidrato; el sólido así aislado se cristaliza en cloroformo/acetato de etilo. P.f. 193-195 °C.

De forma análoga se prepararon los compuestos:

2-[2-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.2HCl.H₂O. P.f. 178-180 °C, **2b**

20

2-[2-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.HCl. P.f. 224-226 °C, **2c**

2-[2-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.HCl. P.f. 208-210 °C, **2d**

2-[2-[4-(*p*-Fluorofenil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.HCl. P.f. 222-224 °C, **2e**

25

2-[2-[4-(*p*-Nitrofenil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.HCl. P.f. 252-254 °C, **2f**

2-[2-(4-Fenil-1-piperazinil)etil]-1,3-dioxoperhidropirrol[1,2-*c*]imidazol. P.f. 116-118 °C, **2g**

2-[2-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dioxoperhidropirrol[1,2-*c*]imidazol.2HCl. P.f. 186-188 °C, **2h**

30

2-[2-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dioxoperhidropirrol[1,2-*c*]imidazol.2HCl. P.f. 174-176 °C, **2i**

2-[2-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dioxoperhidropirrol[1,2-*c*]imidazol.2HCl. P.f. 206-208 °C, **2j**

35

2-[2-[4-(*p*-Fluorofenil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dioxoperhidropirrol[1,2-*c*]imidazol.2HCl. P.f. 196-198 °C, **2k**

2-[2-[4-(*p*-Nitrofenil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dioxoperhidropirrol[1,2-*c*]imidazol.2HCl. P.f. 130-132 °C, **2l**

EJEMPLO 3**Método C**

2-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)propil]-1,4-dioxoperhidropirrol[1,2- α]pirazina, **3t**

5

A una suspensión de 3 g de 1-fenilpiperazina y 3,07 g de carbonato potásico anhidro en 18 ml de DMF anhidra, se le adicionan, en atmósfera inerte, 2,2 ml de 1-bromo-3-cloropropano. La suspensión resultante se deja a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano 1:1), aislándose 3,48 g de **IV** (aceite).

10

A una solución de 2 g de 1,4-dioxoperhidropirrol[1,2- α]pirazina en 14,2 ml de DMF anhidra, en atmósfera inerte, se le adicionan, en pequeñas porciones, 0,52 g de hidruro sódico al 60% en aceite mineral. La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 1 hora. A esta solución se le añaden, gota a gota, 3,48 g de **IV** en 14,2 ml de DMF anhidra, y la mezcla se calienta a 110 °C durante 2 horas. Una vez enfriada la mezcla, se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se añade sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, el disolvente se elimina a presión reducida y el aceite resultante se cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno-metanol 9,5:0,5), obteniéndose 4,02 g de **3t** que se aísla en forma de clorhidrato. P.f. 244-246 °C.

15

20

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

2-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)propil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5- α]piridina.2HCl.H₂O. P.f. 213-215 °C, **3a**

2-[3-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5- α]piridina.2HCl.3H₂O. P.f. 208-210 °C, **3b**

25

2-[3-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5- α]piridina.2HCl. P.f. 173-175 °C, **3c**

2-[3-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5- α]piridina.2HCl.4H₂O. P.f. 206-208 °C, **3d**

30

2-[3-[4-(*p*-Fluorofenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5- α]piridina.2HCl. P.f. 205-207 °C, **3e**

2-[3-[4-(*p*-Nitrofenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5- α]piridina.2HCl. P.f. 118-120 °C, **3f**

2-[3-[4-(*o*-Tolil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5- α]piridina.2HCl. P.f. 180-182 °C, **3g**

35

2-[3-[4-(*o*-Propoxicarbonilfenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5- α]piridina.HCl.H₂O. P.f. 185-186 °C, **3h**

2-[3-[4-(*m*-Etilsulfonamidofenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5- α]piridina.2HCl.2H₂O. P.f. 164-166 °C, **3i**

- 2-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)propil]-1,3-dioxoperhidropirrolol[1,2-c]imidazol.2HCl. P.f. 210-212 °C, **3j**
- 2-[3-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidropirrolol[1,2-c]imidazol.2HCl.H₂O. P.f. 212-214 °C, **3k**
- 5 2-[3-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidropirrolol[1,2-c]imidazol.2HCl. P.f. 164-166 °C, **3l**
- 2-[3-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidropirrolol[1,2-c]imidazol.2HCl. P.f. 150-152 °C, **3m**
- 10 2-[3-[4-(*p*-Fluorofenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidropirrolol[1,2-c]imidazol.HCl. P.f. 230-232 °C, **3n**
- 2-[3-[4-(*p*-Nitrofenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidropirrolol[1,2-c]imidazol.HCl. P.f. 244-246 °C, **3o**
- 2-[3-[4-(*o*-Propilcarbamoilfenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidropirrolol[1,2-c]imidazol.2HCl. P.f. 181-183 °C, **3p**
- 15 2-[3-[4-(*m*-Bromofenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidropirrolol[1,2-c]imidazol.2HCl. P.f. 205-207 °C, **3q**
- 2-[3-[4-(*m*-Aminofenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidropirrolol[1,2-c]imidazol.2HCl.2H₂O. P.f. 151-153 °C, **3r**
- 2-[3-[4-(*o*-Butoxifenil)-1-piperazinil]propil]-1,3-dioxoperhidropirrolol[1,2-c]imidazol.2HCl. P.f. 187-190 °C, **3s**
- 20 2-[3-[4-(*o*-Cianofenil)-1-piperazinil]propil]-1,4-dioxoperhidropirrolol[1,2-*a*]pirazina.2HCl. P.f. 214-215 °C, **3u**
- 2-[3-[4-(*o*-Tolil)-1-piperazinil]propil]-1,4-dioxoperhidropirrolol[1,2-*a*]pirazina.2HCl. P.f. 259-261 °C, **3v**
- 25 2-[3-[4-(*o*-Propoxicarbonilfenil)-1-piperazinil]propil]-1,4-dioxoperhidropirrolol[1,2-*a*]pirazina.HCl.H₂O. P.f. 69-70 °C, **3w**
- 2-[3-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinil]propil]-1,4-dioxoperhidropirrolol[1,2-*a*]pirazina.2HCl.H₂O. P.f. 142-144 °C, **3x**
- 2-[3-[4-(*o*-Butoxifenil)-1-piperazinil]propil]-1,4-dioxoperhidropirido[1,2-*a*]pirazina.2HCl.H₂O. P.f. 187-188 °C, **3y**
- 30 2-[3-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinil]propil]-1,4-dioxoperhidropirido[1,2-*a*]pirazina.2HCl.H₂O. P.f. 276-278 °C, **3z**

EJEMPLO 4**35 Método D**

2-[4-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinil]butil]-1,4-dioxoperhidropirrolol[1,2-*a*]pirazina, **4t**

A una solución de 1,5 g de 1,4-dioxoperhidropirrol[1,2-*a*]pirazina en 10,1 ml de DMF anhidra, en atmósfera inerte, se le adicionan, en pequeñas porciones, 0,39 g de hidruro sódico al 60% en aceite mineral. La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 1 hora. A esta solución se le añaden, gota a gota, 2,24 ml de 1-bromo-4-cloropropano en 4 ml de DMF anhidra, y la mezcla se calienta a 110 °C durante 1,5 horas. Una vez enfriada la mezcla, se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se añade sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose 2 g de V como un aceite amarillo pálido. Este aceite se disuelve junto con 2,37 g de 1-(*o*-metoxifenil)piperazina en 16,5 ml de acetonitrilo y a la mezcla resultante se le adicionan 1,71 ml de trietilamina y se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se elimina el disolvente a presión reducida, se añade agua y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, el disolvente se elimina a presión reducida y el aceite resultante se cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno-metanol 9,5:0,5), obteniéndose 1,44 g de 4t que se aísla en forma de diclorhidrato. P.f. 204-206 °C.

De forma análoga se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 2-[4-(4-Fenil-1-piperazinil)butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.2HCl.H₂O. P.f. 198-200 °C, **4a**
- 2-[4-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.2HCl.H₂O. P.f. 199-201 °C, **4b**
- 2-[4-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.2HCl. P.f. 190-192 °C, **4c**
- 2-[4-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.2HCl.1/2H₂O. P.f. 140-142 °C, **4d**
- 2-[4-[4-(*p*-Fluorofenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.2HCl.2H₂O. P.f. 168-170 °C, **4e**
- 2-[4-[4-(*p*-Nitrofenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.2HCl. P.f. 200-202 °C, **4f**
- 2-[4-[4-(*m*-Aminofenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.3HCl. P.f. 167-169 °C, **4g**
- 2-[4-[4-(*o*-Butoxifenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.2HCl. P.f. 214-216 °C, **4h**
- 2-[4-[4-(*o*-Propilcarbamoilfenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-*a*]piridina.HCl.3/2H₂O. P.f. 85-87 °C, **4i**
- 2-[4-(4-Fenil-1-piperazinil)butil]-1,3-dioxoperhidropirrol[1,2-*c*]imidazol.2HCl. P.f. 210-212 °C, **4j**
- 2-[4-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidropirrol[1,2-*c*]imidazol.2HCl. P.f. 178-180 °C, **4k**
- 2-[4-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidropirrol[1,2-*c*]imidazol.2HCl. P.f. 192-194 °C, **4l**

- 2-[4-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol.2HCl.
P.f. 176-178 °C, **4m**
- 2-[4-[4-(*p*-Fluorofenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol.2HCl.2H₂O.
P.f. 194-196 °C, **4n**
- 5 2-[4-[4-(*p*-Nitrofenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol.2HCl. P.f. 86-88
°C, **4o**
- 2-[4-[4-(*o*-Cianofenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol.HCl. P.f. 185-
186 °C, **4p**
- 10 2-[4-[4-(*m*-Etilsulfonamidofenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2 -
c]imidazol.2HCl.1/2H₂O. P.f. 187-190 °C, **4q**
- 2-[4-[4-(*o*-Tolil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol.HCl.3/2H₂O. P.f. 231-
233 °C, **4r**
- 2-[4-[4-(*o*-Propoxicarbonilfenil)-1-piperazinil]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2 -
c]imidazol.2HCl.3/2H₂O. P.f. 69-70 °C, **4s**
- 15 2-[4-[4-(*o*-Butoxifenil)-1-piperazinil]butil]-1,4-dioxoperhidropirrolo[1,2-*a*]pirazina.2HCl.2H₂O.
P.f. 188-190 °C, **4u**
- 2-[4-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinil]butil]-1,4-dioxoperhidropirrolo[1,2 -
a]pirazina.HCl.H₂O. P.f. 182-183 °C, **4v**
- 2-[4-[4-(*o*-Cianofenil)-1-piperazinil]butil]-1,4-dioxoperhidropirido[1,2-*a*]pirazina.HCl.H₂O. P.f. 98-
20 100 °C, **4w**
- 2-[4-[4-(*o*-Propoxicarbonilfenil)-1-piperazinil]butil]-1,4-dioxoperhidropirido[1,2 -
a]pirazina.2HCl.2H₂O. P.f. 77-78 °C, **4x**
- 2-[4-[4-(*o*-Tolil)-1-piperazinil]butil]-1,4-dioxoperhidropirido[1,2-*a*]pirazina.HCl. P.f. 266-267 °C,
4y
- 25 2-[4-[4-(*m*-Etilsulfonamidofenil)-1-piperazinil]butil]-1,4-dioxoperhidropirido[1,2-*a*]pirazina.2HCl.
P.f. 219-220 °C, **4z**

EJEMPLO 5**INHIBICION DE LA UNION ESPECIFICA DE ^3H -8-OH-DPAT AL RECEPTOR SEROTONINERGICO 5-HT_{1A} EN CEREBRO DE RATA *IN VITRO***

5 Las afinidades de algunos de los compuestos de estructura general I por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} en membranas de corteza cerebral de rata se determinaron mediante técnicas de radioligandos utilizando ^3H -8-OH-DPAT [8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralina] como ligando selectivo.

10

Procedimiento

Ratas albinas machos (*Rattus norvegicus albinus*), raza Sprague-Dawley, con un peso aproximado de 200 g, son sacrificadas por decapitación. Los cerebros se extirpan rápidamente y se congelan en nitrógeno líquido. El tejido se guarda a -40 °C hasta el momento de su utilización.

15 La corteza cerebral se homogeniza en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,7 a 25 °C y se centrifuga a 28000 x g durante 15 min, a 4 °C. El sobrenadante se desprecia y el sedimento se lava dos veces mediante resuspensión y centrifugación en las condiciones descritas. Después del tercer lavado el sedimento resuspendido se incuba a 37 °C durante 10 min. Las
20 membranas se centrifugan nuevamente y el sedimento se resuspende en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl con MgSO₄ 5 mM y Na₂EDTA 0,5 mM (pH 7,4 a 25 °C). Fracciones de 100 µl de la suspensión final de las membranas (5 mg/ml de proteína) se incuban durante 10 min a 37°C con ^3H -8-OH-DPAT 0,6 nM en presencia o ausencia del compuesto objeto de estudio en un volumen final de 1,1 ml de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4. La unión no específica se determina con serotonina
25 10 µM. Los ligandos radiactivos unidos se separan de los libres por filtración a vacío sobre filtros Whatman GF/B lavados dos veces con 4 ml de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 a 4 °C. Tras secar los filtros durante una hora a 60 °C se adicionan 4 ml de líquido de centelleo (Aquasol) y se mide la radiactividad unida a las membranas mediante espectrometría de centelleo líquido.

Para la determinación de la inhibición de la unión de radioligando se utilizan seis
30 concentraciones diferentes del fármaco. Los valores de unión específica obtenidos se representan directamente en función del logaritmo de la concentración del inhibidor. El cálculo de la CI₅₀ se ha realizado mediante regresión no lineal de la curva de desplazamiento, obtenida utilizando la ecuación $\%UE = 100(1 - C^b)/(CI_{50}^b + C^b)$. La conversión de la CI₅₀ a K_i se ha llevado a cabo con la ecuación $K_i = CI_{50}/(1 + L/K_D)$, donde L es la concentración de radioligando y K_D su constante de
35 disociación.

^3H -8-OH-DPAT de New England Nuclear. Actividad específica aproximadamente 141 Ci/mmol.

Los resultados obtenidos se facilitan en la Tabla 1, junto con el valor de K_i de la bupiriona como referencia.

Tabla 1. Datos de Afinidad por el Receptor 5-HT_{1A}.

Compuesto	$K_i \pm \text{E.E. (nM)}$	Compuesto	$K_i \pm \text{E.E. (nM)}$
1a	101 ± 8	3t	173 ± 44
1b	$31,1 \pm 1,7$	3u	$31,0 \pm 5,9$
1c	$57,7 \pm 5,7$	3v	$27,2 \pm 1,7$
1d	$78,6 \pm 7,5$	3w	$44,0 \pm 3,1$
1g	$85,3 \pm 3,1$	3x	$24,9 \pm 11,1$
1h	$34,9 \pm 0,7$	3y	110 ± 15
1i	$58,4 \pm 1,1$	3z	214 ± 21
1j	120 ± 10	4a	$78,5 \pm 6,8$
1m	$4,1 \pm 1,1$	4b	$8,8 \pm 0,9$
2b	$45,5 \pm 4,6$	4c	$7,2 \pm 0,6$
2c	128 ± 10	4d	$9,9 \pm 0,9$
2d	$65,8 \pm 3,1$	4e	$57,9 \pm 3,2$
2h	234 ± 20	4g	$80,8 \pm 18,1$
2j	123 ± 11	4h	$1,2 \pm 0,1$
3a	154 ± 10	4i	341 ± 106
3b	$4,1 \pm 0,6$	4j	$24,8 \pm 1,4$
3c	$53,6 \pm 1,5$	4k	$5,5 \pm 0,7$
3d	$5,7 \pm 0,7$	4l	$11,3 \pm 1,0$
3g	134 ± 2	4m	$2,4 \pm 0,6$
3h	$60,0 \pm 5,6$	4n	$89,9 \pm 5,2$
3i	167 ± 29	4p	$3,7 \pm 0,8$
3j	$19,2 \pm 1,5$	4q	$27,3 \pm 5,9$
3k	$4,4 \pm 0,6$	4r	$16,4 \pm 2,3$
3l	$55,9 \pm 9,1$	4s	$3,9 \pm 1,4$
3m	$3,8 \pm 0,5$	buspirona	$20,5 \pm 2,3$
3s	$11,8 \pm 2,9$		

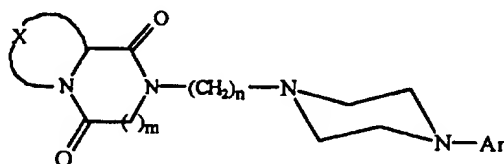
Los términos en que se ha descrito esta memoria deberán ser tomados siempre con carácter amplio y no limitativo.

REIVINDICACIONES

1- Compuestos de fórmula general I

5

10



I

en la que :

15 X es $-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_4-$; m es igual a 0 ó 1; n es igual a 1, 2, 3 ó 4

Ar es  , 1-naftilo, 7-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-5-ilo, 3,4-

20 dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-ilo; en donde R^1 , R^2 y R^3 es hidrógeno, alquilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alcoxi, amino, alquilcarbamoilo, alquilsulfonamido o alcoxicarbonilo.

2- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es $-(CH_2)_3-$, m es cero, n es 1 y Ar es un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metoxi o amino.

25 3- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es $-(CH_2)_4-$, m es cero, n es 1 y Ar es un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metoxi o amino.

4- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es $-(CH_2)_3-$, m es 1, n es 1 y Ar es 1-naftilo.

30 5- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es $-(CH_2)_3-$, m es cero, n es 2 y Ar es un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metoxi o amino.

6- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es $-(CH_2)_4-$, m es cero, n es 2 y Ar es un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metoxi o amino.

35 7- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es $-(CH_2)_3-$, m es 0 ó 1, n es 3 y Ar es un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, nitro, ciano, metoxi, butoxi, amino, propilcarbamoilo, etilsulfonamido o propoxicarbonilo.

8- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es $-(CH_2)_4-$, m es 0 ó 1, n es 3 y Ar es un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, nitro, ciano, metoxi, butoxi, amino, propilcarbamoilo, etilsulfonamido o propoxycarbonilo.

5 9- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es $-(CH_2)_3-$, m es 0 ó 1, n es 4 y Ar es 1-naftilo, 7-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-ilo o un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, nitro, ciano, metoxi, butoxi, amino, propilcarbamoilo, etilsulfonamido o propoxycarbonilo.

10 9- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es $-(CH_2)_4-$, m es 0 ó 1, n es 4 y Ar es 1-naftilo, 7-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-ilo o un fenilo opcionalmente sustituido por metilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, nitro, ciano, metoxi, butoxi, amino, propilcarbamoilo, etilsulfonamido o propoxycarbonilo.

10- Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general I en donde n es igual a 1, caracterizado por la reacción de II con formaldehído y 1-arilpiperazinas.

15 11- Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general I en donde n es igual a 2, caracterizado por la reacción de la L-prolina o del pipecolinato de etilo con isocianato de 2-cloroetilo y posterior reacción de sustitución del intermedio III con 1-arilpiperazinas.

12- Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general I en donde n es igual a 3, caracterizado por la reacción de II con las correspondientes 4-(3-cloropropil)-1-arilpiperazinas.

20 13- Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general I en donde n es igual a 4, caracterizado por la reacción de II con 1-bromo-4-clorobutano y posterior tratamiento del derivado halogenado con 1-arilpiperazinas.

14- Compuestos de fórmula general I para su utilización como medicamentos.

25 15- Utilización de los compuestos de fórmula general I para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos en el SNC, tales como la ansiedad y depresión.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 95/00094

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 487/04, 471/04, A61K 31/495
 //(C07D 487/04, 235:00, 209:00) , (C07D 487/04, 241:00, 209:00)
 (C07D 471/04, 235:00, 221:00) , (C07D 471/04, 241:00, 221:00)
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

I.P.C.⁶ C07D 295, C07D 487/04, C07D 471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, DARC, CAS, BEILSTEIN, REGISTRY, EPODOC, WPIL:

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3717634 A (YAO HUA WU and col.) 20.02.73, see the whole document.	1-15
A	FR 2092785 A (HOKURIKU SEIYAKU CO. LTD) 28.01.72, see the whole document.	1-15
A	EP 256936 A (RHONE-POULENC SANTE), 24.02.88, claims 1,4, page 20, lines 5-11.	1-15
A	PERRONE, R. y col. Mixed 5-HT _{1A} /D-2, Activity of a New Model of Arylpiperazines: 1-Aryl-4-(3-(1,2-dihydronaphthalen-4-yl)-n-propyl) piperazines. 1. Synthesis and Structure - Activity Relationships. Journal of Medicinal Chemistry, 1994, Vol.37, N°1, pages 99-104, see the whole document.	1-15
A	EP 296048 A (ADIR) 22.12.88, see the whole document.	1-15
A	EP 362555 A (HOECHST) 11.04.90, claim 1, page 3, lines 1-3.	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - "E" earlier document but published on or after the international filing date
 - "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 - "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 - "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 - "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 - "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 - "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 - "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 1995 (20.11.95)

Date of mailing of the international search report

13 December 1995 (13.12.95)

Name and mailing address of the ISA/

OEPM C/ PANAMA, 1

Authorized officer

Facsimile No. 34 1 349 53 04

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 95/00094

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ES 95/00094

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 3717634	A	20.02.73	BE 759371	A	24.05.71
			DE 2057845	A	09.06.71
			ZA 7007826	A	28.07.71
			FR 2073406	A	01.10.71
			GB 1332194	A	03.10.73
			CH 552607	A	15.08.74
			CH 552608	A	15.08.74
			US 3907801	A	23.09.75
			US 3976776	A	25.08.76
			ES 8505251	A	01.09.85
<hr/>					
FR 2092785	A	28.01.72	DE 2029185	AB	18.01.79
<hr/>					
EP 256936	A	24.02.88	JP 63048267	A	29.02.88
			FR 2602771	A	19.02.88
			US 4831034	A	16.05.89
<hr/>					
EP 296048	A	22.12.88	AT 69611	E	15.12.91
			DE 3866292	C	02.01.92
			EP 296048	A1	21.12.88
			FR 2616433	A1	16.12.88
			US 4877788	A	31.10.89
			US 4943577	A	24.07.90
<hr/>					
EP 362555	A	11.04.90	DE 3830096	A	15.03.90
			PT 91616	A	30.03.90
			NO 8903524	A	26.03.90
			AU 8940957	A	08.03.90
			DK 8904352	A	04.03.90
			FI 8904097	A	04.03.90
			JP 02115175	A	27.04.90
			ZA 8906717	A	30.05.90
			US 5091427	A	25.02.92
<hr/>					

Form PCT/ISA/218 (patent family annex) (July 1992)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 95/00094

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD C07D 487/04, 471/04, A61K 31/495
 //(C07D 487/04, 235:00, 209:00) , (C07D 487/04, 241:00, 209:00)
 (C07D 471/04, 235:00, 221:00) , (C07D 471/04, 241:00, 221:00)
 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

I.P.C.6 C07D 295, C07D 487/04, C07D 471/04

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, DARC, CAS, BEILSTEIN, REGISTRY, EPODOC, WPIL.

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de los pasajes relevantes	N° de las reivindicaciones a que se refieren
A	US 3717634 A (YAO HUA WU and col.) 20.02.73, todo el documento.	1-15
A	FR 2092785 A (HOKURIKU SEIYAKU CO. LTD) 28.01.72, todo el documento.	1-15
A	EP 256936 A (RHONE-POULENC SANTE), 24.02.88, reivindicaciones 1,4, página 20, líneas 5-11.	1-15
A	PERRONE, R. y col. Mixed 5-HT _{1A} /D-2, Activity of a New Model of Arylpiperazines: 1-Aryl-4-(3-(1,2-dihydronaphthalen-4-yl)-n-propyl) piperazines. 1. Synthesis and Structure - Activity Relationships. Journal of Medicinal Chemistry, 1994, Vol.37, N°1, páginas 99-104, todo el documento.	1-15
A	EP 296048 A (ADIR) 22.12.88, todo el documento.	1-15
A	EP 362555 A (HOECHST) 11.04.90, reivindicación 1, página 3, líneas 1-3.	1-15

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☐ Los documentos de familia de patentes se indican en anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" documento anterior publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante: La invención reivindicada no puede considerarse nueva ni que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante: La invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

20 Noviembre 1995 (20.11.95)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

13 Diciembre 1995

(13.12.95)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OEPM

C/ PANAMA, 1

n° de fax

34 1 349 53 04

Funcionario autorizado

ELENA ALBARRAN

n° de teléfono 349 55 95

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 95/00094

Recuadro I Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (Continuación del punto 1 de la primera hoja)

De conformidad con el artículo 17.2.a), algunas reivindicaciones no han podido ser objeto de búsqueda por los siguientes motivos:

1. ☐ Las reivindicaciones n° se refieren a un objeto con respecto al cual la administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
2. ☐ Las reivindicaciones n° se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n° son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4.a).

Recuadro II Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

La Administración encargada de la búsqueda internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda pueden serlo sin un esfuerzo particular que justifique una tasa adicional, la Administración no ha invitado al pago de ninguna tasa de esta naturaleza.
3. ☐ Dado que tan solo una parte de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°:

Indicación en cuanto a la reserva ☐ Las tasas adicionales han sido acompañadas de una reserva por parte del solicitante.
☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna reserva.

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional N°

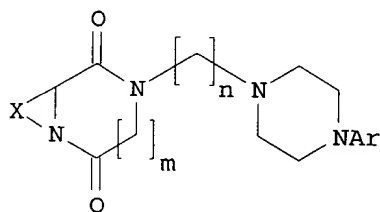
PCT/ES 95/00094

Documento de patente citado en el informe de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 3717634	A	20.02.73	BE 759371	A	24.05.71
			DE 2057845	A	09.06.71
			ZA 7007826	A	28.07.71
			FR 2073406	A	01.10.71
			GB 1332194	A	03.10.73
			CH 552607	A	15.08.74
			CH 552608	A	15.08.74
			US 3907801	A	23.09.75
			US 3976776	A	25.08.76
			ES 8505251	A	01.09.85
<hr/>					
FR 2092785	A	28.01.72	DE 2029185	AB	18.01.79
<hr/>					
EP 256936	A	24.02.88	JP 63048267	A	29.02.88
			FR 2602771	A	19.02.88
			US 4831034	A	16.05.89
<hr/>					
EP 296048	A	22.12.88	AT 69611	E	15.12.91
			DE 3866292	C	02.01.92
			EP 296048	A1	21.12.88
			FR 2616433	A1	16.12.88
			US 4877788	A	31.10.89
			US 4943577	A	24.07.90
<hr/>					
EP 362555	A	11.04.90	DE 3830096	A	15.03.90
			PT 91616	A	30.03.90
			NO 8903524	A	26.03.90
			AU 8940957	A	08.03.90
			DK 8904352	A	04.03.90
			FI 8904097	A	04.03.90
			JP 02115175	A	27.04.90
			ZA 8906717	A	30.05.90
			US 5091427	A	25.02.92
<hr/>					

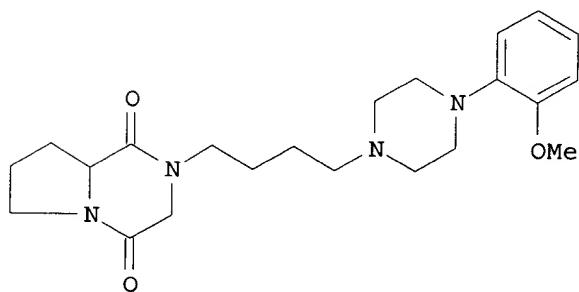
Formulario PCT/ISA/210 (anexo de familia de patentes) (julio de 1993)

L12 ANSWER 1 OF 208 CAPLUS COPYRIGHT 2001 ACS
 ACCESSION NUMBER: 1996:422371 CAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 125:86677
 TITLE: New arylpiperazine derivatives useful as 5-HT_{1A} ligands.
 INVENTOR(S): Lopez Rodriguez, Maria Luz; Rosado Samitier, Maria Luisa; Benahu Salama, Bellinda; Fernandez Velando, Esther; Morcillo Ortega, Maria Jose
 PATENT ASSIGNEE(S): Universidad Complutense De Madrid, Spain
 SOURCE: PCT Int. Appl., 20 pp.
 CODEN: PIXXD2
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: Spanish
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
WO 9606846	A1	19960307	WO 1995-ES94	19950728
W: AU, CA, JP, US				
RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE				
ES 2082727	A1	19960316	ES 1994-1895	19940901
ES 2082727	B1	19961016		
AU 9530792	A1	19960322	AU 1995-30792	19950728
ES 2095811	A1	19970216	ES 1995-1534	19950728
ES 2095811	B1	19970801		
PRIORITY APPLN. INFO.:			ES 1994-1895	19940901
			ES 1995-1534	19950728
			WO 1995-ES94	19950728
OTHER SOURCE(S):			MARPAT 125:86677	
GI				



I



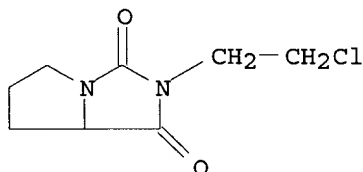
II

AB The invention relates to new compds. of formula I [$X = (CH_2)_3$ or $(CH_2)_4$;
 m $= 0$ or 1 ; $n = 1, 2, 3$, or 4 ; Ar = 1-naphthyl, 7-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-5-yl, 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6-yl, Ph, or Ph substituted by alkyl, halo, CF_3 , NO_2 , cyano, alkoxy, amino, alkylcarbamoyl, alkylsulfonamido, or alkoxy-carbonyl]. The invention also relates to various alternative methods for the prepn. of I. The compds. show an affinity for the serotonergic receptor 5-HT_{1A}, which indicates their therapeutic utility in the treatment of CNS disorders such as anxiety and depression. For example, 1,4-dioxoperhydropyrrolo[1,2-a]pyrazine underwent N-alkylation with NaH and $Br(CH_2)_4Cl$ in DMF at 60-110.degree.. This was followed by N-alkylation of 1-(o-methoxyphenyl)piperazine, using the product of the previous step and Et_3N in refluxing MeCN, to give title compd. II. In an assay for displacement of $[^3H]$ -8-OH-DPAT from rat cerebral 5-HT_{1A} receptors in vitro, selected I had K_i ranging from 1.2 nM to 341 nM.

IT 178482-71-8P, 2-(2-Chloroethyl)-1,3-dioxoperhydropyrrolo[1,2-c]imidazole
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation) (intermediate; prepn. of arylpiperazine derivs. as 5-HT_{1A} ligands)

RN 178482-71-8 CAPLUS

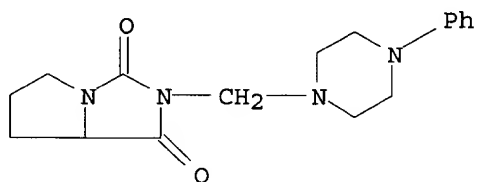
CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, 2-(2-chloroethyl)tetrahydro-(9CI) (CA INDEX NAME)



IT 178481-97-5P 178481-98-6P 178481-99-7P
 178482-00-3P 178482-01-4P 178482-02-5P
 178482-03-6P 178482-11-6P 178482-12-7P
 178482-13-8P 178482-14-9P 178482-15-0P
 178482-16-1P 178482-27-4P 178482-28-5P
 178482-29-6P 178482-30-9P 178482-31-0P
 178482-32-1P 178482-33-2P 178482-34-3P
 178482-35-4P 178482-36-5P 178482-54-7P
 178482-55-8P 178482-56-9P 178482-57-0P
 178482-58-1P 178482-59-2P 178482-60-5P
 178482-61-6P 178482-62-7P 178482-63-8P
 RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses) (prepn. of arylpiperazine derivs. as 5-HT_{1A} ligands)

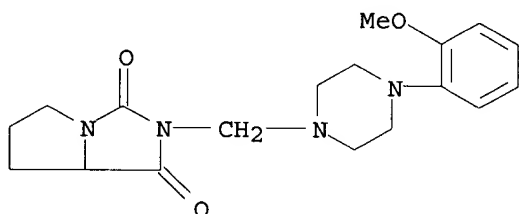
RN 178481-97-5 CAPLUS

CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[(4-phenyl-1-piperazinyl)methyl]-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



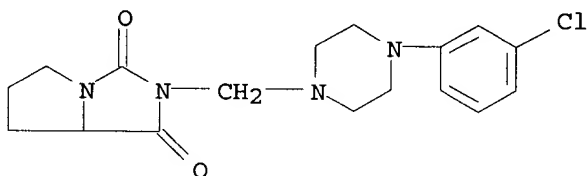
●2 HCl

RN 178481-98-6 CAPLUS
 CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]methyl]-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



●2 HCl

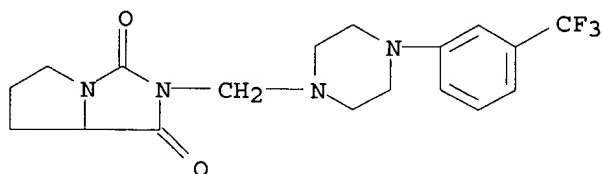
RN 178481-99-7 CAPLUS
 CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, 2-[[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]methyl]tetrahydro-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



●2 HCl

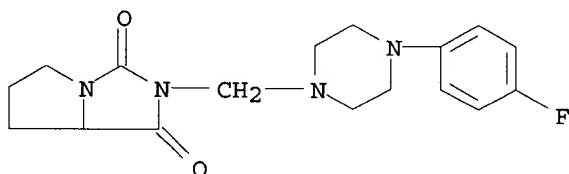
RN 178482-00-3 CAPLUS

CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[[4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-piperazinyl]methyl]-, dihydrochloride (9CI)
(CA INDEX NAME)



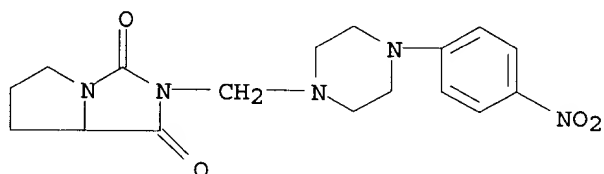
● 2 HCl

RN 178482-01-4 CAPLUS
CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, 2-[[4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]methyl]tetrahydro-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)

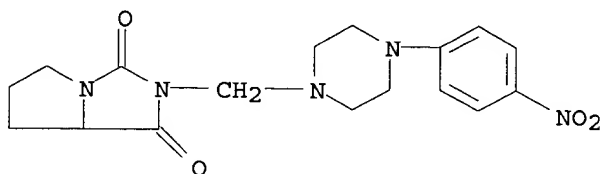


● 2 HCl

RN 178482-02-5 CAPLUS
CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyl]methyl]-, monohydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)

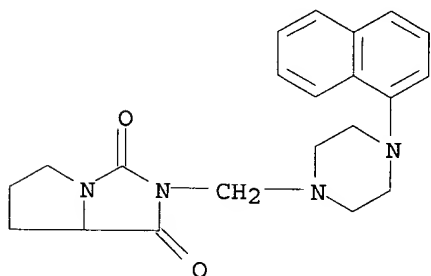


● HCl



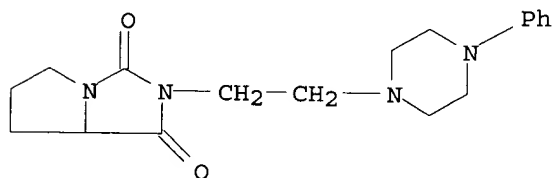
● HCl

RN 178482-03-6 CAPLUS
 CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[[4-(1-naphthalenyl)-1-piperazinyl]methyl]-, monohydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



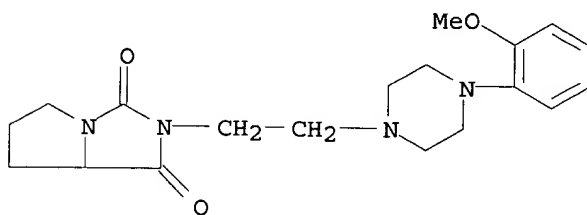
● HCl

RN 178482-11-6 CAPLUS
 CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



RN 178482-12-7 CAPLUS
 CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)

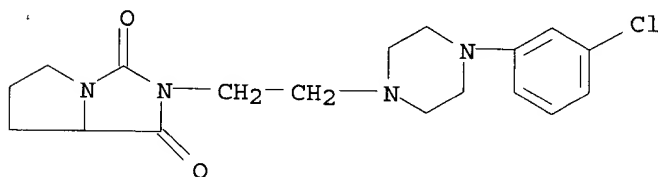
(NAME)



● 2 HCl

RN 178482-13-8 CAPLUS

CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, 2-[2-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]ethyl]tetrahydro-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)

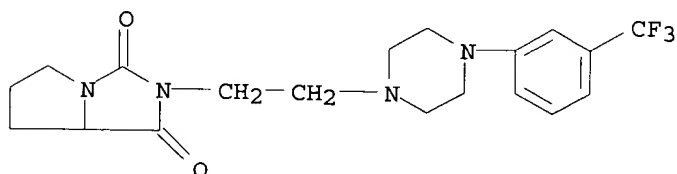


● 2 HCl

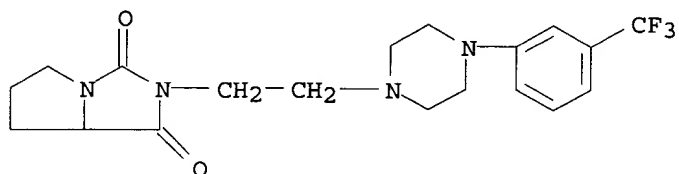
RN 178482-14-9 CAPLUS

CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[2-[4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-piperazinyl]ethyl]-, dihydrochloride (9CI)

(CA INDEX NAME)



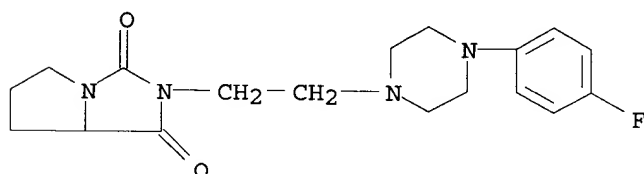
● 2 HCl



●₂ HCl

RN 178482-15-0 CAPLUS

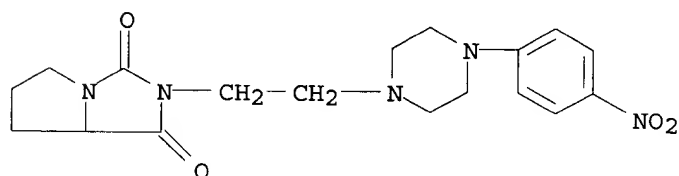
CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, 2-[2-[4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]ethyl]tetrahydro-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



●₂ HCl

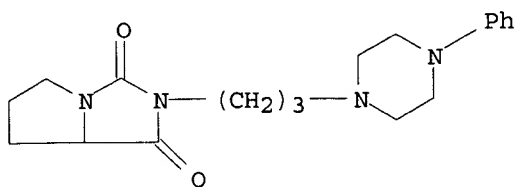
RN 178482-16-1 CAPLUS

CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[2-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyl]ethyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



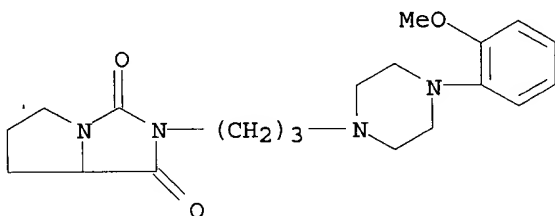
RN 178482-27-4 CAPLUS

CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



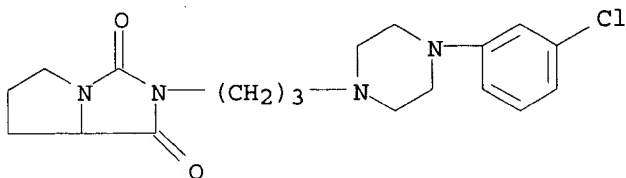
●2 HCl

RN 178482-28-5 CAPLUS
 CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



●2 HCl

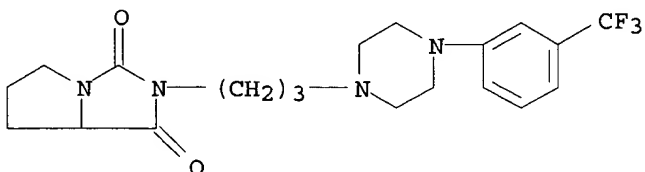
RN 178482-29-6 CAPLUS
 CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, 2-[3-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]tetrahydro-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



●2 HCl

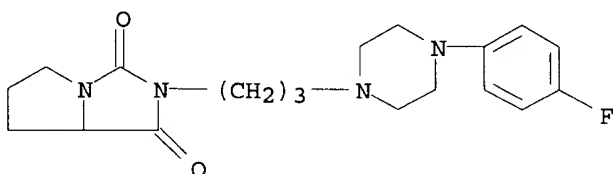
RN 178482-30-9 CAPLUS

CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[3-[4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-piperazinyl]propyl]-, dihydrochloride (9CI)
(CA INDEX NAME)



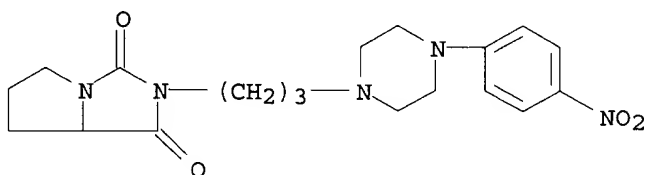
● 2 HCl

RN 178482-31-0 CAPLUS
CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, 2-[3-[4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]tetrahydro-, monohydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)

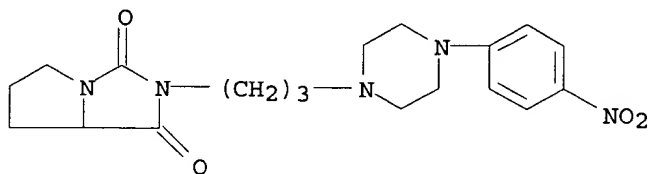


● HCl

RN 178482-32-1 CAPLUS
CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[3-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyl]propyl]-, monohydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)

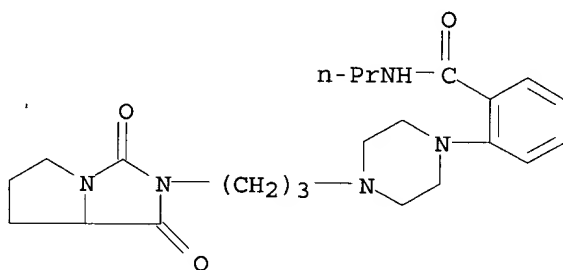


● HCl



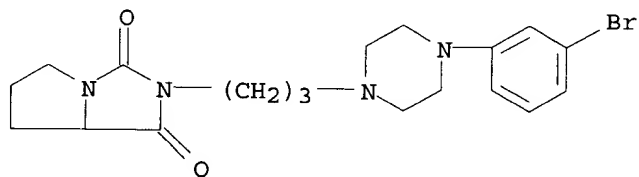
● HCl

RN 178482-33-2 CAPLUS
 CN Benzamide, N-propyl-2-[4-[3-(tetrahydro-1,3-dioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-yl)propyl]-1-piperazinyl]-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



● 2 HCl

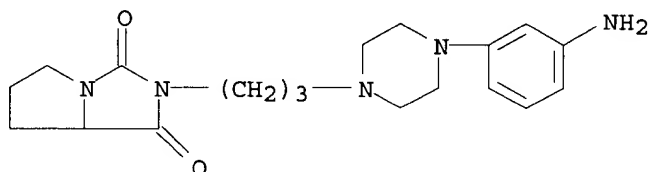
RN 178482-34-3 CAPLUS
 CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, 2-[3-[4-(3-bromophenyl)-1-piperazinyl]propyl]tetrahydro-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



● 2 HCl

RN 178482-35-4 CAPLUS

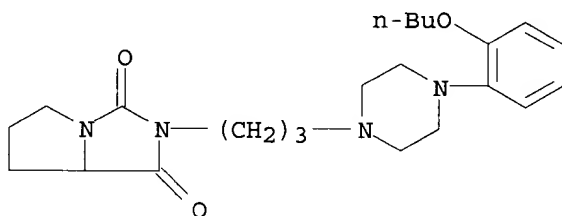
CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, 2-[3-[4-(3-aminophenyl)-1-piperazinyl]propyl]tetrahydro-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



● 2 HCl

RN 178482-36-5 CAPLUS

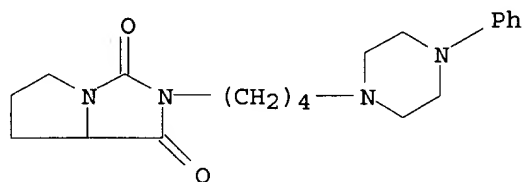
CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, 2-[3-[4-(2-butoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]tetrahydro-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



● 2 HCl

RN 178482-54-7 CAPLUS

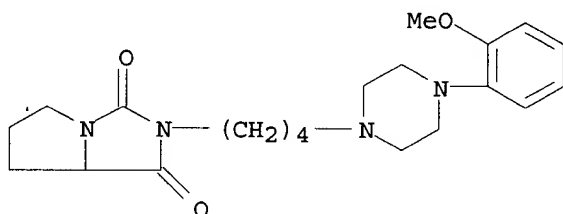
CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[4-(4-phenyl-1-piperazinyl)butyl]-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



● 2 HCl

RN 178482-55-8 CAPLUS

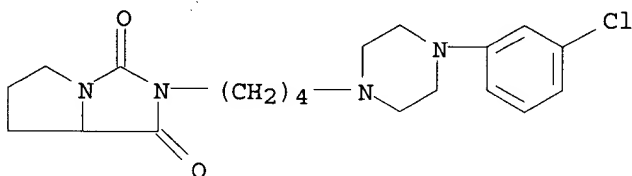
CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]butyl]-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



● 2 HCl

RN 178482-56-9 CAPLUS

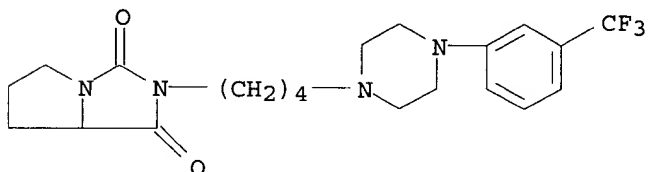
CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, 2-[4-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]butyl]tetrahydro-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



● 2 HCl

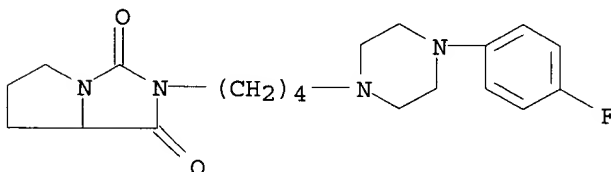
RN 178482-57-0 CAPLUS

CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[4-[4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-piperazinyl]butyl]-, dihydrochloride (9CI)
 (CA INDEX NAME)



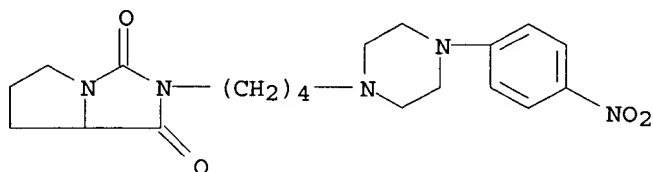
● 2 HCl

RN 178482-58-1 CAPLUS
 CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, 2-[4-[4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]butyl]tetrahydro-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



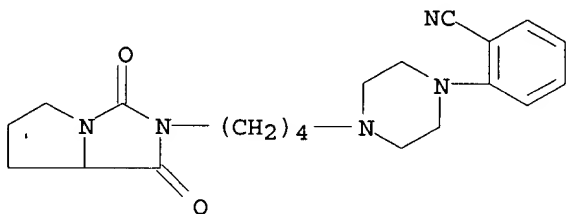
● 2 HCl

RN 178482-59-2 CAPLUS
 CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[4-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyl]butyl]-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



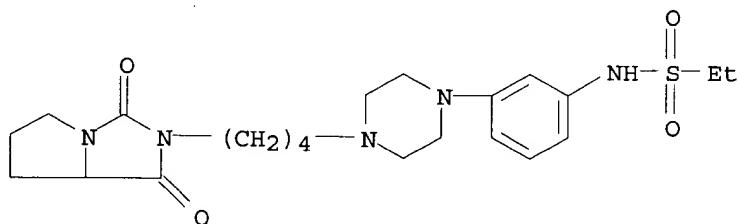
● 2 HCl

RN 178482-60-5 CAPLUS
 CN Benzonitrile, 2-[4-[4-(tetrahydro-1,3-dioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-yl)butyl]-1-piperazinyl]-, monohydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



● HCl

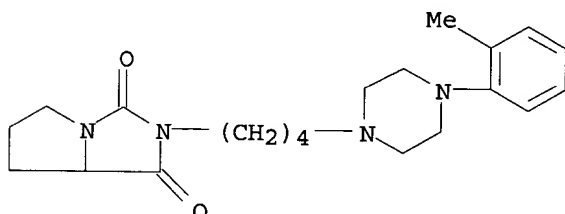
RN 178482-61-6 CAPLUS
 CN Ethanesulfonamide, N-[3-[4-[4-(tetrahydro-1,3-dioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-yl)butyl]-1-piperazinyl]phenyl]-, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



● 2 HCl

RN 178482-62-7 CAPLUS

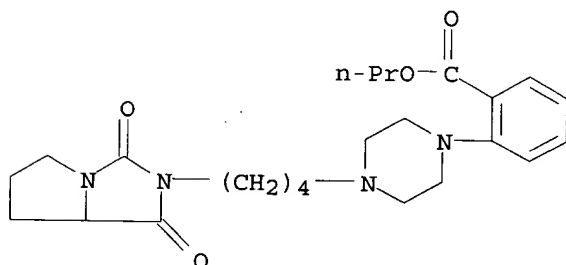
CN 1H-Pyrrolo[1,2-c]imidazole-1,3(2H)-dione, tetrahydro-2-[4-[4-(2-methylphenyl)-1-piperazinyl]butyl]-, monohydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



● HCl

RN 178482-63-8 CAPLUS

CN Benzoic acid, 2-[4-[4-(tetrahydro-1,3-dioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-yl)butyl]-1-piperazinyl]-, propyl ester, dihydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)



● 2 HCl